

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

UNILAT

kapi za oči, rastvor; 50mcg/mL (50 mikrograma/mL)

Pakovanje: bočica sa kapaljkom, 1x2,5mL

Proizvođač: **UNIMED PHARMA S.R.O.**

Adresa: **Oriešková 11, Bratislava, Slovačka**

Podnosilac zahteva: **PREDSTAVNIŠTVO UNIMED PHARMA S.R.O. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)**

Adresa: **Španskih boraca 22b, Beograd**

1. IME LEKA

UNILAT, kapi za oči, rastvor, 50mcg/mL (50 mikrograma/mL)

INN: latanoprost

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 mL rastvora sadrži 50 mikrograma latanoprost.

Jedna kap sadrži približno 1,5 mikrograma latanoprost.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom: benzalkonijum-hlorid (0,20 mg/mL).

Za kompletan spisak pomoćnih supstanci videti poglavlje 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Kapi za oči, rastvor.

Bistar bezbojan rastvor, bez prisustva čestica.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska kod pacijenata sa glaukomom otvorenog ugla i okularnom hipertenzijom.

Sniženje povišenog intraokularnog pritiska kod pedijatrijskih pacijenata sa okularnom hipertenzijom i sa pedijatrijskim glaukomom otvorenog ugla.

4.2. Doziranje i način primene

Način primene: za okularnu upotrebu.

Preporučeno doziranje za odrasle uključujući i starije osobe:

Preporučena doza je jedna kap koja se ukapava u bolesno oko (oči) jednom dnevno. Optimalno dejstvo se postiže kada se UNILAT, kapi za oči upotrebljavaju uveče.

Lek UNILAT, kapi za oči, se ne smeju upotrebljavati više od jednom dnevno, s obzirom da je pokazano da se pri češćoj primeni smanjuje njegov efekat na sniženje intraokularnog pritiska.

Ukoliko se jedna doza propusti, lečenje treba nastaviti uobičajenom dozom sledećeg dana.

Kao i kod primene bilo kojih kapi za oči, u cilju smanjenja moguće sistemske resorpcije leka, preporuka je da se suzna kesica pritisne prstom u nivou medijalnog kantusa tokom jednog minuta. To bi trebalo učiniti svaki put neposredno posle ukapavanja kapi.

Pre ukapavanja kapi u oko, kontaktna sočiva treba skinuti, a mogu se ponovo staviti 15 minuta nakon primene kap.

Ukoliko se koristi više oftalmoloških lekova za lokalnu primenu, treba ih primeniti sa razmakom od najmanje pet minuta.

Pedijatrijska populacija:

UNILAT, kapi za oči mogu da se primenjuju kod pedijatrijskih pacijenata u istoj dozi kao i kod odraslih. Nema dostupnih podataka o primeni kod pre vremena rođene dece (kod koje je gestaciono doba manje od 36 nedelja). Podaci o primeni kod dece mlađe od 1 godine su veoma ograničeni (4 pacijenta) (videti odeljak 5.1)

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na latanoprost ili bilo koju od pomoćnih supstanci leka (videti poglavlje 6.1).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

UNILAT može postepeno da menja boju oka povećavajući količinu braon pigmenta u dužici (irisu). Pre započinjanja lečenja, pacijente treba obavestiti o mogućnosti stalne promene boje oka. Unilateralna terapija može da dovede do trajne heterohromije.

Ova promena boje oka je uglavnom zapažena kod pacijenata sa mešovitim bojom irisa, tj. plavo-braon, sivo-braon, zeleno-braon ili žuto-braon. U studijama sa latanoprostom, promena obično nastupa u prvih 8 meseci lečenja, retko u toku druge ili treće godine a nije zabeleženo pojavljivanje posle četvrte godine lečenja. Stepenn pojačane pigmentacije dužice se smanjuje sa vremenom i pet godina je postojan. Efekat promene boje dužice posle pet godina korišćenja leka nije ispitivan. U otvorenoj petogodišnjoj studiji bezbednosti primene latanoprost, kod 33% pacijenata došlo je do pojačane pigmentacije dužice (videti poglavlje 4.8). Promena boje dužice je često blaga kod većine slučajeva i često se klinički ne uočava. Učestalost ove promene kod pacijenata sa mešovitim bojom dužica kreće se od 7 do 85%, s tim da se kod žuto-braon dužica javlja sa najvećom učestalošću. Kod pacijenata sa homogeno plavom bojom očiju, nije uočena nikakva promena, dok se kod pacijenata sa homogeno sivom, zelenom ili braon bojom očiju, ve promene javljaju retko.

Promena boje je posledica povećanog sadržaja melanina u stromalnim melanocitima dužice, a ne zbog povećanja broja melanocita. Tipično, braon pigmentacija oko zenice se širi koncentrično prema periferiji tretiranog oka, ali i cela dužica ili njeni delovi mogu da postanu braonkasto obojeni. Nije uočen dalji porast braon pigmenta dužice nakon prekida lečenja. U dosadašnjim kliničkim ispitivanjima, ovo se nije moglo dovesti u vezu sa bilo kojim simptomom ili patološkim stanjem.

Lečenje ovim lekom ne utiče ni na mladeže niti na pegice na dužici. Akumulacija pigmenta u trabekularnoj mreži ili u drugim delovima prednje komore nije uočena u kliničkim ispitivanjima. Na osnovu petogodišnjeg kliničkog iskustva, može se zaključiti da povećana pigmentacija dužice ne dovodi do negativnih kliničkih sekvela i da primena leka UNILAT može da se nastavi, uprkos pojavi pigmentacije dužice. Međutim, pacijente treba redovno pratiti i ako dođe do pogoršanja kliničke situacije, lečenje lekom UNILAT se može prekinuti.

Postoje ograničena iskustva sa primenom latanoprostsa kod pacijenta sa hroničnim glaukomom zatvorenog ugla, pseudofakičnih pacijenta sa glaukomom otvorenog ugla i kod pacijenata sa pigmentarnim glaukomom. Ne postoji iskustvo sa primenom latanoprostsa kod inflamatornog i neovaskularnog glaukoma ili inflamatornog okularnog stanja. Latanoprost nema nikakav ili ima mali uticaj na zenicu, ali nema iskustva kod akutnih napada glaukoma zatvorenog ugla. Prema tome, preporučuje se da se kod ovih stanja UNILAT koristi obazrivo, dok se ne stekne više iskustva.

Postoje ograničeni podaci iz studija o perioperativnoj upotrebi leka latanoprostsa tokom hirurškog tretmana katarakte. Kod ovih pacijenata UNILAT treba koristiti sa oprezom.

UNILAT treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa podacima o herpetičkom keratitisu u anamnezi, a njegovu primenu treba izbegavati u slučajevima akutnog *herpes simplex* keratitisa kao i kod pacijenata sa istorijom rekurentnog herpetičkog keratitisa specifično povezanog sa primenom analoga prostaglandina.

Makularni edemi su prijavljeni (vidi tačku 4.8) uglavnom kod pacijenata sa afakijom, kod pacijenata sa pseudoafakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva ili prednjom komorom sočiva, ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (kao što je dijabetička retinopatija i okluzija vene retine). UNILAT treba da se koristi obazrivo kod pacijenata sa afakijom i pseudoafakijom sa oštećenom zadnjom kapsulom sočiva, ili prednjom komorom sočiva, ili kod pacijenata sa poznatim faktorima rizika za razvoj cistoidnog makularnog edema (videti tačku 4.8).

Kod pacijenata sa poznatim predisponirajućim faktorima rizika za iritis/uveitis, UNILAT mora da se koristi obazrivo.

Postoje ograničena iskustva sa primenom leka kod pacijenata sa astmom, međutim, u postmarketinškom periodu su prijavljeni određeni slučajevi pogoršanja astme i/ili dispneje. Astmatični pacijenti treba da budu lečeni obazrivo dok se ne stekne dovoljno iskustva (videti poglavlje 4.8).

Uočena je diskoloracija periorbitalne kože, gde je većina izveštaja vezana za pacijente japanskog porekla. Iskustva do sada pokazuju da diskoloracija periorbitalne kože nije trajna i u nekim slučajevima se povukla tokomdalje primene latanoprostsa.

Latanoprost može postepeno da izazove promenu trepavice i velus dlačica lečenog oka i na okolnim površinama. Ove promene obuhvataju uvećanje dužine, debljinu, pigmentaciju, broj trepavica ili dlačica i nepravilan smer rasta trepavica. Promene na trepavicama su reverzibilne i povlače se nakon prekida lečenja.

UNILAT sadrži benzalkonijum-hlorid koji se uobičajeno koristi kao konzervans u oftalmološkim proizvodima. Prijavljeno je da benzalkonijum-hlorid izaziva tačkastu keratopatiju i/ili toksičnu ulcerativnu keratopatiju. Može da izazove iritaciju oka i poznato je da može da promeni boju mekih kontaktnih sočiva. Potrebno je pažljivo praćenje pacijenata kod česte ili produžene upotrebe leka UNILAT kod pacijenata sa suvim okom, ili u stanjima gde je rožnjača (kornea) kompromitovana. Kontaktna sočiva mogu da apsorbuju benzalkonijum hlorid i treba ih skinuti pre nanošenja UNILAT, kapi za oči. Sočiva mogu ponovo da se stave nakon 15 minuta (videti poglavlje 4.2.).

Pedijatrijska populacija:

Podaci o efikasnosti i bezbednosti za uzrasnu grupu mlađu od godinu dana (4 pacijenta) su veoma ograničeni (videti poglavlje 5.1) Nisu dostupni podaci o primeni kod prevremeno rođene dece (kod koje je gestaciono doba bilo manje od 36 nedelja).

Kod dece uzrasta od 0 do manje od 3 godine koja boluju od primarnog kongenitalnog glaukoma (PCG), prva linija terapije je hirurška intervencija (npr. trabekulotomija/goniotomija).

Dugoročna bezbedna upotreba kod dece još nije ustanovljena.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Definitivni podaci o interakcijama leka nisu raspoloživi.

Postoje prijavljeni slučajevi paradoksalnog porasta intraokularnog pritiska kod istovremene okularne upotrebe dva analoga prostaglandina. Prema tome, ne preporučuje se upotreba dva ili više analoga prostaglandina, prostaglandina ili derivata prostaglandina.

Pedijatrijska populacija:

Studije o interakcijama izvođene su samo kod odraslih.

4.6. Primena u periodu trudnoće i dojenja

Plodnost

U studijama sa životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav uticaj na mušku ili žensku plodnost (videti poglavlje 5.3)

Trudnoća

Bezbednost ovog medicinskog proizvoda za upotrebu u humanoj trudnoći nije utvrđena. Ovaj lek poseduje farmakološke efekte koji mogu da budu potencijalno opasni za tok trudnoće, fetus ili novorođenče (videti tačku 5.3). Shodno tome, UNILAT ne treba koristiti u toku trudnoće.

Dojenje

Latanoprost i njegovi metaboliti prelaze u majčino mleko i UNILAT zbog toga ne treba koristiti kod dojilja, odnosno, ako se koristi, tada treba prekinuti sa dojenjem.

4.7. Uticaj na psihofizičke sposobnosti prilikom upravljanja motornim vozilom i rukovanja mašinama

Generalno, kod svih oftalmoloških preparata, ukapavanje kapi za oči može da prouzrokuje prolazno zamućenje vida. Pacijent ne treba da upravlja motornim vozilom niti da rukuje mašinama dok se zamućenje vida ne povuče.

4.8. Neželjena dejstva

a. Bezbednosni profil

Većina neželjenih događaja se odnosi na okularni sistem. U otvorenoj petogodišnjoj studiji bezbednosti latanoprost, kod 33% pacijenata se razvila pigmentacija dužice (vidi poglavlje 4.4.). Drugi neželjeni okularni događaji su generalno prolazni i nestaju sa prestankom uzimanja leka.

b. Spisak neželjenih reakcija

Neželjeni događaji se svrstavaju po učestalosti na:

Veoma česti ($\geq 1/10$),

Česti ($\geq 1/100$ do $<1/10$),

Povremeni ($\geq 1/1000$ do $<1/100$),

Retki ($\geq 1/10000$ do $<1/1000$),

Veoma retki ($<1/10000$),

Nepoznate učestalosti (ne može da se proceni na osnovu raspoloživih podataka).

Infekcije i infestacije

Nepoznate učestalosti: Herpetični keratitis

Poremećaji nervnog sistema:

Nepoznate učestalosti: glavobolja, vrtoglavica.

Poremećaji na nivou oka:

Veoma česti: pojačana pigmentacija dužice, blaga do umerena konjunktivalna hiperemija, iritacija oka (osećaj žarenja i grebuckanja u oku, svrab, bockanje, osećaj prisustva stranog tela u oku), promene trepavica i velus dlačica (povećanje dužine, debljine, pigmentacije i broja) (većina prijavljenih slučajeva su među populacijom japanskog porekla).

Česti: prolazne tačkaste erozije epitela, uglavnom bez simptoma, blefaritis, bol u oku.

Povremeni: edem očnih kapaka, suvo oko, keratitis, zamućen vid, konjuktivitis.

Retki: iritis, uveitis (većina prijavljenih slučajeva su pacijenti sa istovremeno prisutnim predisponirajućim faktorima), makularni edem, simptomatski edem rožnjače i erozija, periorbitalni edem, nepravilan smer rasta trepavica što nekada dovodi do iritacije, dodatni red trepavica na otvorima mejbomovih žlezda (*distichiasis*).

Veoma retki: periorbitalne promene i promene na očnim kopcima koje dovode do produbljivanja sulkusa očnog kapka.

Nepoznate učestalosti: ciste na irisu

Kardiološki poremećaji:

Veoma retki: nestabilna angina

Nepoznate učestalosti: lupanje srca (palpitacija).

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Retki: astma, pogoršanje astme i dispneja.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Povremeni: osip po koži

Retki: lokalizovana reakcija kože na kapcima, tamnjenje palpebralne kože na kapcima.

Poremećaji mišičnog-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Nepoznate učestalosti: mijalgija, artralgiya

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Vrlo retki: bol u grudima

Kod pacijenata sa značajno oštećenom korneom, veoma retko su prijavljeni slučajevi kalcifikacije kornee (rožnjače) koji se dovode u vezu sa primenom kapi za oči koje sadrže fosfate.

c. Opis navedenih neželjenih reakcija

Bez informacija

d. Pedijatrijska populacija

Tokom dva kratkotrajna klinička ispitivanja (≤ 12 nedelja) koja su uključivala 93 (25 i 68) pedijatrijska pacijenta, bezbednosni profil je bio sličan kao kod odraslih i nisu identifikovani novi neželjeni događaji. Kratkoročni bezbednosni profili u različitim podgrupama pedijatrijskih pacijenata takođe su bili slični (videti poglavlje 5.1). Neželjena događaji koja su kod dece učestaliji nego kod odraslih su: nazofaringitis i pireksija.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija

Fax: +381 (0)11 39 51 131

Website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9 Predoziranje

Osim okularne iritacije i hiperemije konjunktive, drugi neželjeni efekti nisu opisani kod predoziranja lekom latanoprost.

Ako se UNILAT, kapi za oči slučajno progutaju, sledeće informacije mogu biti korisne:

Jedna bočica sadrži 125 mikrograma latanoprost. Više od 90% se metaboliše u toku prvog prolaza kroz jetru. Intravenska infuzija 3 mikrograma/kg kod zdravih volontera postiže srednju koncentraciju u plazmi 200 puta veću od one prilikom kliničkog lečenja i nije izazvala nikakve simptome, ali je doza od 5,5-10 mikrograma/kg izazvala mučninu, bolove u stomaku, vrtoglavicu, zamor, napade vrućine i preznjavanje. U eksperimentu na majmunima, latanoprost je primenjen intravenski u dozama do 500 mikrograma/kg bez velikog uticaja na kardiovaskularni sistem.

Intravenska upotreba latanoprost kod majmuna je bila povezana sa prolaznom bronhokonstrikcijom. Međutim, kod pacijenata sa umerenom bronhijalnom astmom, nije došlo do razvoja bronhokonstrikcije kad je latanoprost aplikovan lokalno u oko u dozi koja je bila sedam puta veća od doze leka UNILAT, koja se primenjuje u kliničkoj praksi.

Ako dođe do predoziranja UNILAT kapima, lečenje treba da bude simptomatsko.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi u terapiji glaukoma i miotici. Analizi prostaglandina

ATC kod: S01EE01

Mehanizam delovanja

Latanoprost, aktivna supstanca leka UNILAT, kapi za oči je analog prostaglandina $F_{2\alpha}$, i selektivni agonista prostanoidnog FP receptora, koji smanjuje intraokularni pritisak tako što povećava oticanje očne vodice. Smanjenje intraokularnog pritiska uglavnom počinje 3 do 4 sata nakon primene, a maksimalan efekat se postiže posle 8 do 12 sati od primene leka. Očni pritisak ostaje snižen tokom najmanje 24 sata.

Studije na životinjama i ljudima pokazale su da je glavni mehanizam delovanja povećanje uveoskleralnog oticanja očne vodice, iako je kod ljudi pokazano da dolazi do olakšanog oticanja (smanjenje otpora oticanju).

Pivotalne kliničke studije su pokazale da je latanoprost efikasan kao monoterapija. Dodatno su sprovedene i kliničke studije u kojima je ispitivana kombinovana terapija leka latanoprost. Te studije su pokazale da je latanoprost efikasan u kombinaciji sa beta-adrenergičkim agonistima (timololom). Kratkotrajne studije, u trajanju od 1 do 2 nedelje, pokazuju da se kombinovanjem latanoprost sa adrenergičkim antagonistima (dipivalil-epinefrin) i oralnim inhibitorima karboanhidraze (acetozolamid) postiže aditivan efekat, a sa holienergičnim agonistima (pilokarpin) barem delimično aditivan efekat.

Klinička ispitivanja su pokazala da latanoprost nema značajn efekat na produkciju očne vodice. Takođe nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav efekat na barijeru krv-očna vodica.

Latanoprost, kada se koristi u terapijskim dozama, nema ili ima zanemarljivo mali uticaj na intraokularnu cirkulaciju, što je pokazano u studijama na majmunima. Ipak, tokom lokalne primene, moguće je pojava blage do umerene konjunktivne ili episkleralne hiperemije.

Hronično terapija oka majmuna latanoprostom, koji su bili podvrgnuti ekstrakapsularnoj ekstrakciji sočiva, nije uticao na retinalne krvne sudove što je potvrđeno fluoresceinskom angiografijom.

Latanoprost nije indukovao isticanje fluoresceina u zadnji segment pseudofakičnog oka kod ljudi, tokom kratkotrajne primene.

Nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakva značajna farmakološka dejstva na kardiovaskularni ili respiratorni sistem, kada se primeni u kliničkim dozama.

Pedijatrijska populacija

Efikasnost latanoprosta kod pedijatrijskih pacijenata mlađih od 18 godina pokazana je u jednoj 12-nedeljnoj, dvostruko-maskiranoj kliničkoj studiji u kojoj je latanoprost upoređivan sa timololom kod 107 pacijenata sa očnom hipertenzijom i pedijatrijskim glaukomom. U studiju su bila uključena novorođenčad koja su imala najmanje 36 nedelja gestacione starosti. Pacijenti su primali ili latanoprost 50 mikrograma/mL jednom dnevno ili timolol 0,5% (ili 0,25% za pacijente mlađe od 3 godine) dva puta dnevno. Primarni parametar efikasnosti bilo je srednje smanjenje intraokularnog pritiska (IOP) posle 12 nedelja terapije u odnosu na vrednosti na početku studije. Srednje smanjenje IOP posle 12 nedelja terapije bilo je slično u latanoprost i timolol grupi. U svim uzrasnim grupama od 0 do <3 godine, 3 do <12 godina i 12 do 18 godina, prosečno smanjenje IOP u 12. nedelji u latanoprost grupi bilo je slično kao u timolol grupi (videti tabelu). Međutim, podaci o efikasnosti za grupu od 0 do 3 godine se zasnivaju na rezultatima dobijenim od samo 13 pacijenata (latanoprost grupa). Nije pokazana relevantna efikasnost u grupi od 0 do 1 godine pošto je u studiju bilo uključeno samo 4 pacijenta iz ove grupe. Podaci za prevremeno rođenu decu (gestaciono doba manje od 36 nedelja) nisu dostupni.

Smanjenje intraokularnog pritiska u podgrupi sa primarnim kongenitalnim/infantilnim glaukomom (*primary congenital glaucoma* - PCG podgrupa) bilo je slično u latanoprost i timolol grupi. U ne-PCG podgrupi pacijenata (sa npr. juvenilni glaukom otvorenog ugla, glaukomom kod pacijanata sa afakijom) pokazani su slični rezultati kao u PCG podgrupi.

Efekat na IOP uočen je nakon prve nedelje terapije (videti tabelu) i održavao se tokom 12 nedelja studije, kao i kod odraslih.

Tabela: Smanjenje IOP (mmHg) u 12. nedelji u zavisnosti od terapijske grupe (latanoprost vs timolol) i dijagnoze (PCG vs ne-PCG)

	Latanoprost N=53	Timolol N=54
--	-----------------------------	-------------------------

Srednje početne vrednosti (SE)	27,3 (0,75)	27,8 (0,84)		
Promena u 12. nedelji u odnosu na srednje početne vrednosti†(SE)	-7,18 (0,81)	-5,72 (0,81)		
p-vrednost u odnosu na timolol	0.2056			
	PCG N=28	Non-PCG N=25	PCG N=26	Non-PCG N=28
Srednje početne vrednosti (SE)	26,5 (0,72)	28,2 (1,37)	26,3 (0,95)	29,1 (1,33)
Promena u 12. nedelji u odnosu na srednje početne vrednosti†(SE)	-5,90 (0,98)	-8,66 (1,25)	-5,34 (1,02)	-6,02 (1,18)
p-vrednost u odnosu na timolol	0,6957	0,1317		

SE: standardna greška.

†Procena podešena na osnovu modela analize kovarijanse (ANCOVA).

5.2. Farmakokinetički podaci

Latanoprost (relativna molekulska masa 432.58) je pro-lek u formi izopropil-estra koji sam po sebi nije aktivan, ali posle hidrolize u kiselinu latanoprostu, postaje biološki aktivan.

Prolek se dobro apsorbuje kroz rožnjaču i sav lek koji uđe u očnu vodicu se hidrolizuje tokom prolaska kroz rožnjaču.

Studije na ljudima su pokazale da se maksimalna koncentracija leka u očnoj vodici postiže za oko dva sata od primene u oko. Kod majmuna, nakon lokalne primene, latanoprost se distribuira primarno u prednji segment oka, konjunktive i kapke, a samo male količine leka prolaze u zadnji segment oka.

Praktično ne dolazi do metabolizma kiseline latanoprostu u oku. Glavni metabolizam se odvija u jetri. Poluvreme eliminacije leka iz plazme je 17 minuta kod ljudi. Glavni metaboliti, 1,2-dinor i 1,2,3,4-tetranor metaboliti, u studijama na životinjama, nisu pokazali bilo kakvu biološku aktivnost ili su ispoljili samo blagu biološku aktivnost. Izlučuju se primarno urinom.

Pedijatrijska populacija

U otvorenoj farmakokinetičkoj studiji praćene su koncentracije kiseline latanoprostu u plazmi kod 22 odrasla i 25 pedijatrijskih pacijenata (od rođenja do < 18 godina) sa očnom hipertenzijom i glaukomom. Svi pacijenti su lečeni latanoprostom 50 mikrograma/mL, jedna kap dnevno u svako oko, tokom najmanje 2 nedelje. Sistemska izloženost kiselinu latanoprostu bila je oko 2 puta veća kod dece uzrasta 3 do <12 godina i 6 puta veća kod dece mlađe od 3 godine u poređenju sa odraslima, ali je margina bezbednosti za pojavu sistemskih neželjenih efekata i dalje ostala široka (videti odeljak 4.9). U svim starosnim grupama, medijana vremena do postizanja maksimalne koncentracije u plazmi iznosila je 5 minuta od primene leka. Medijana poluvremena eliminacije iz plazme bilo je kratka (<20 minuta), slično kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata, i zahvaljujući tome nije došlo do akumulacije kiseline latanoprostu u sistemske cirkulaciji u stanju ravnoteže.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksičnost latanoprost nakon sistemske i okularne primene ispitivana je kod nekoliko životinjskih vrsta. Latanoprost se generalno dobro podnosi sa marginom bezbednosti između kliničke okularne doze i doze koja dovodi do sistemske toksičnosti od najmanje 1000 puta. Pokazano je da visoke doze latanoprost, približno 100 puta veće od terapijske doze po kilogramu telesne mase, primenjene intravenski neanestetisanim majmunima, povećavaju stepen respiracije, verovatno refleksno zbog kratkotrajne bronhokonstrikcije. U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost poseduje senzibilisuća svojstva.

Kod kunića ili majmuna nisu uočeni toksični efekti latanoprost na oko kada se primeni u dozama do 100 mikrograma/oko/dan (terapijska doza je približno 1,5 mikrograma/oko/dan). Kod majmuna, međutim, pokazano je da latanoprost indukuje povećanu pigmentaciju dužice.

Mehanizam koji dovodi do povećane pigmentacije najverovatnije je stimulacija produkcije melanina u melanocitima dužice, bez uočenih proliferativnih promena. Promene u boji irisa mogu da budu trajne.

U ispitivanju hronične toksičnosti na oko, pokazano je da primena latanoprost u dozi od 6 mikrograma/oko/dan indukuje povećanje palpebralne fisure. Ovaj efekat je reverzibilan i javlja se pri dozama većim od onih koje se koriste u kliničkoj praksi. Ovaj efekat nije bio primećen kod ljudi.

Latanoprost je ispoljio neželjeni efekat u testovima reverzne mutacije na bakterijama, genske mutacije kod mišjeg limfoma i u mikronukleusnom testu kod miša. Hromozomske aberacije su uočene *in vitro* u kulturama humanih limfocita. Slični efekti su uočeni i sa prostaglandinom F_{2α}, koji se prirodno nalazi u organizmu, što pokazuje da se radi o klasnom efektu prostaglandina.

Dodatne studije mutagenosti na modelu tzv. *in vitro/in vivo* nespecifične sinteze DNA (*unscheduled DNA synthesis*) kod pacova dale su negativne rezultate, što potvrđuje da latanoprost nema mutageni potencijal. Studije kancerogenosti kod miševa i pacova, takođe su dale negativne rezultate.

U studijama na životinjama nije utvrđeno da latanoprost ima bilo kakav efekat na fertilitet mužjaka i ženki. U ispitivanjima embriotoksičnosti kod pacova nije uočena embriotoksičnost leka primenjenog intravenski u dozama od 5, 50 i 250 mikrograma/kg/dan. Međutim, latanoprost indukuje embrioletalne efekte kod kunića pri dozama od 5 mikrograma/kg/dan i većim.

Doza od 5 mikrograma/kg/dan (približno 100 puta veća od kliničke doze) prouzrokuje značajnu embrofetalnu toksičnost koja se karakteriše povećanom incidencom kasne resorpcije i abortusa i smanjenom masom fetusa.

Nije utvrđen teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Natrijum-hlorid
Benzalkonijum-hlorid, rastvor 50%
Natrijum-dihidrogenfosfat, monohidrat

Dinatrijum-fosfat, bezvodni
Hlorovodonična kiselina (sredstvo za podešavanje pH)
Natrijum-hidroksid (sredstvo za podešavanje pH)
Voda za injekcije.

6.2. Inkompatibilnost

In vitro studije su pokazale da dolazi do taloženja kada se kapi sa oči koje sadrže tiomersal mešaju sa latanoprostom.

Ako se koriste takvi lekovi, kapi za oči treba davati u razmaku od najmanje pet minuta.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe: 3 godine

Rok upotrebe proizvoda nakon prvog otvaranja bočice: 28 dana, na temperaturi do 25°C.

6.4. Posebne mere upozorenja pri čuvanju

Pre prvog otvaranja: Lek čuvati na temperaturi od 2°C do 8°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti. Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Gotov proizvod se pakuje u unutrašnje pakovanje koje je bočica sa 2,5 mL rastvora (oko 80 kapi) od polietilena niske gustine (LDPE), zapremine 5 mL, sa kapaljkom od polietilena niske gustine (LDPE). Bočica je zatvorena zatvaračem od polipropilena i sigurnosnim prstenom od polietilena niske gustine.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

PREDSTAVNIŠTVO UNIMED PHARMA S.R.O. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Španskih boraca 22b, Beograd

8. BROJ PRVE DOZVOLE I OBNOVE DOZVOLE

UNILAT; kapi za oči, rastvor; 50 mikrograma /mL, bočica sa kapaljkom, 1x2,5mL:
515-01-2036-10-001 515-01-04021-15-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE

UNILAT; kapi za oči, rastvor; 50 mikrograma/mL, bočica sa kapaljkom, 1x2,5mL:
25.03.2011. 11.10.2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Jun, 2016.